

Mechanisms of cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus : focus on adverse intermediate phenotypes

Citation for published version (APA):

Beijers, H. J. B. H. (2013). *Mechanisms of cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus : focus on adverse intermediate phenotypes*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20131031hb>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20131031hb](https://doi.org/10.26481/dis.20131031hb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 06 May. 2023

The background of the entire page is a dense, close-up pattern of heart-shaped stones. The stones are in various shades of white, light grey, and medium grey, creating a textured and romantic visual. They are scattered across the entire frame, with some appearing more prominent than others due to their orientation and lighting.

Samenvatting

Samenvatting voor niet-ingewijden

Diabetes mellitus type 2 (DM2), oftewel 'ouderdomssuikerziekte' is een steeds vaker voorkomende aandoening. Dit heeft onder andere te maken met de vergrijzing en onze Westerse leefstijl, waardoor steeds meer mensen te dik worden. Overgewicht kan ervoor zorgen dat het lichaam minder gevoelig wordt voor insuline (ook wel insulineresistentie genoemd) wat weer kan leiden tot DM2. Deze verminderde insulinegevoeligheid treedt in het bijzonder op wanneer het teveel aan vetweefsel zich centreert op de buik, het zogenaamde appelfiguur.

De belangrijkste oorzaak van ziekte en sterfte in patiënten met prediabetes en DM2 is hart- en vaatziekten. Dit komt ondermeer doordat er vaak gelijktijdig sprake is van een aantal risicofactoren op hart- en vaatziekten zoals een toegenomen (buik)vetmassa, verminderde insulinegevoeligheid, een te hoge bloeddruk, een te laag 'goed' cholesterol (bij normaal 'slecht' cholesterol) en teveel vetten (triglyceriden) in de bloedbaan. Indien men een toegenomen (buik)vetmassa heeft en tevens 2 of meer andere van deze factoren gelijktijdig bezit, wordt dit overigens het metabool syndroom (MetS) genoemd. Mensen met het MetS hebben een 5-voudig verhoogd risico op het ontwikkelen van DM2 en een 2-voudig verhoogd risico op het krijgen van hart- en vaatziekten. Echter, bovengenoemde risicofactoren kunnen het verhoogde risico op hart- en vaatziekten in patiënten met MetS en DM2 niet volledig verklaren. Onderzoek naar andere potentiële mechanismen die het verhoogde risico op hart- en vaatziekten in deze patiënten (gedeeltelijk) kunnen verklaren is derhalve van belang zodat preventie programma's en behandelstrategieën hierop kunnen worden aangepast.

Het belangrijkste doel van dit proefschrift was om de huidige kennis met betrekking tot de onderliggende mechanismen op hart- en vaatziekten in patiënten met toegenomen (buik)vetmassa, MetS en DM2 te onderzoeken. In **Hoofdstuk 1** van dit proefschrift worden de klinische setting en de probleemstellingen geïntroduceerd. Hierbij hebben we gebruik gemaakt van 2 grote studies: de Hoorn Studie, een Nederlandse studie naar stoornissen in de glucosehuishouding en de complicaties hiervan in mensen tussen de 50 en 75 jaar bij aanvang van de studie, en de Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study (AGAHLS) een studie naar leefstijl risicofactoren in opgroeiende jongeren die gedurende lange tijd vervolgd worden.

In **Hoofdstuk 2** wordt het verband tussen lichaamsvetverdeling en endotheeldisfunctie in ouderen onderzocht. Endotheelcellen zitten aan de binnenkant van de vaatwand van de slagader en geven veranderingen in de circulatie door aan de gladde spiercellen van het

bloedvat. Op deze manier kan het fysiologische evenwicht worden gehandhaafd. Veranderingen in de functie van deze endotheelcellen met dientengevolge orgaandisfunctie, wordt ook wel endotheeldisfunctie genoemd. Het is in eerdere onderzoeken aangetoond dat endotheeldisfunctie een goede voorspeller is voor toekomstige hart- en vaatziekten. Ook weten we dat naarmate mensen ouder worden endotheeldisfunctie toeneemt. Mogelijk spelen veranderingen in de lichaamsbouw hierbij een rol. In **Hoofdstuk 2** hebben we endotheeldisfunctie op 2 verschillende manieren gemeten: ten eerste dynamisch door het meten van de mate van verwijding van het bloedvat na een periode van bloedleegte (bloedstroomgemediteerde dilatatie) en ten tweede door het meten van vaatwandstoffen in het bloed (biomarkers). Vervolgens hebben we onderzocht waardoor de gevonden verbanden tussen lichaamsvetverdeling en endotheeldisfunctie verklaard konden worden. Als mogelijke verklaring hebben we allereerst gekeken naar de rol van laaggradige ontsteking. Dit is een vorm van ontsteking die enkel meetbaar is in het bloed maar niet tot ontstekingsverschijnselen zoals koorts e.d. leidt. Hiervan is bekend dat dit het risico op hart- en vaatziekten verhoogt. Tevens hebben we de rol van verminderde insulinegevoeligheid onderzocht. De belangrijkste bevindingen waren dat hoe meer (buik)vet men had des te slechter de endotheelfunctie was. Dit werd grotendeels verklaard door de hierboven genoemde laaggradige ontsteking en verminderde insulinegevoeligheid. Verder was er een beschermend verband tussen vetvrije (dus spier-)massa van de armen/benen en endotheeldisfunctie, wat dus mogelijk impliceert dat het behouden van spiermassa in ouderen tevens van belang is voor het behoud van endotheelfunctie.

In **Hoofdstuk 3** hebben we vervolgens gekeken naar het verband tussen kleine hoeveelheden eiwit in de urine (microalbuminurie) en sterfte aan hart- en vaatziekten. Het aanwezig zijn van kleine hoeveelheden eiwit in de urine is sterk geassocieerd met het later optreden van hart- en vaatziekten. Hoe dit komt is echter onbekend. Een mogelijke verklaring hiervoor zou het verminderd functioneren van het onwillekeurige zenuwstelsel (cardiovasculaire autonome disfunctie (C-AD)) kunnen zijn. Het is namelijk bekend dat er een verband bestaat tussen zowel C-AD en microalbuminurie als tussen C-AD en hart- en vaatziekten. Bovengenoemde hypothese hebben we in **Hoofdstuk 3** onderzocht waarbij bleek dat zowel microalbuminurie als C-AD onafhankelijk van elkaar gerelateerd waren aan sterfte aan hart- en vaatziekten, wat suggereert dat beiden via verschillende biologische mechanismen leiden tot hart- en vaatziekten.

Herseninfarcten komen vaker voor bij mensen met het MetS. De onderliggende oorzaak hiervoor is onduidelijk maar mogelijk spelen veranderingen van de halsslagader hierin een rol. Deze veranderingen zijn erop gericht om de slagader te beschermen tegen een te

hoge spanning op de vaatwand. In **Hoofdstuk 4** hebben we gekeken of er in mensen met het MetS (maar zonder DM2) sprake is van structurele en functionele veranderingen van de halsslagader. Er bleek inderdaad een verband te zijn tussen het MetS en veranderingen van de vaatwand van de halsslagader. Dit verband kon echter niet verklaard worden door laaggradige ontsteking of verminderde insulinegevoeligheid en slechts gedeeltelijk door de hogere bloeddruk die deze mensen gemiddeld genomen hebben.

Vervolgens is in **Hoofdstuk 5** onderzocht of veranderingen in MetS status in jong volwassenen geassocieerd zijn met veranderingen in vaateigenschappen van de halsslagader. De belangrijkste bevindingen van deze studie waren dat “genezing” van het MetS in jong volwassenen gerelateerd was aan verbetering van zowel de structurele als functionele veranderingen van de halsslagader. Dit suggereert dus dat het genezen van MetS mogelijk het risico op herseninfarcten kan verminderen door gunstige effecten op de halsslagader. Deze hypothese zal in toekomstige studies verder uitgezocht moeten worden.

Teveel aan (buik)vetmassa is gerelateerd aan zowel trombose in het slagaderlijke systeem (hart- en vaatziekten) als trombose in de aders (bijv. trombosebeen). Een mogelijke verklaring hiervoor kan zijn een toegenomen stolbaarheid van het bloed in mensen met een toegenomen (buik)vetmassa. In **Hoofdstuk 6** wordt derhalve het verband tussen (buik)vetmassa en toegenomen stolbaarheid van het bloed (gemeten d.m.v. een trombinegeneratietest) onderzocht. In deze studie bleek dat er in vrouwen wel een verband is tussen (buik)vetmassa en trombinegeneratie, maar in mannen niet. Het is bekend dat vrouwen na de overgang meer laaggradige ontsteking hebben dan mannen. De gevonden verbanden tussen (buik)vetmassa en trombinegeneratie in vrouwen werden ook voor een groot gedeelte (ongeveer 55%) hierdoor verklaard. Een andere verklaring kan gezocht worden in hormonale verschillen tussen mannen en vrouwen. Dit valt echter buiten het bestek van dit proefschrift en zal in toekomstige studies onderzocht moeten worden. Vervolgens wordt in **Hoofdstuk 7** gekeken of bij patiënten met prediabetes of DM2 een verband gevonden werd met trombinegeneratie. Tevens werd bekeken of een dergelijk verband verklaard kon worden door bekende risicofactoren op hart- en vaatziekten. In deze studie vonden we dat de relatie tussen mensen met prediabetes of DM2 en trombinegeneratie slechts 4% hoger was dan die van mensen met een normale glucosehuishouding. Bovendien was deze relatie voor een groot gedeelte toe te schrijven aan de toegenomen (buik)vetmassa en daarmee geassocieerde laaggradige ontsteking in deze groep patiënten. Derhalve lijkt deze test niet de meest geschikte test om toegenomen stolbaarheid in deze patiëntengroepen te meten.

Tot slot, worden in **Hoofdstuk 8** de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samengevat en bediscussieerd. Hierbij worden methodologische kanttekeningen geplaatst en aanbevelingen gedaan voor de toekomst. Het voorkomen van vetzucht en gerelateerde ziekten (primaire preventie) is de beste manier om hart- en vaatziekten op populatieniveau aan te pakken. In dit proefschrift hebben we een aantal mogelijke mechanismes/routes onderzocht waarop behandelstrategieën zouden kunnen worden ingezet. Hierbij kun je denken aan leefstijl aanpassingen (afvallen, meer bewegen) of toch door middel van medicijnen. De toekomst zal ons moeten leren of het meten van de hierboven bediscussieerde surrogaatmarkers voor hart- en vaatziekten zinvol zijn voor de klinische behandeling van oudere patiënten met toegenomen (buik)vetmassa en gerelateerde stofwisselingsziekten zoals DM2. Eerst is het zaak dat wordt aangetoond dat verbetering van deze markers ook daadwerkelijk leidt tot minder hart- en vaatziekten.